FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREŞTI

No. 1895

RADIUMPUNCTURA

IN

Epiteliomul Spino-celular al feţei

TEZA

PENTRU

DOCTORAT IN MEDICINA ŞI CHIRURGIE

DE

N. H. VASILIU

ABSOLVENT AL FACULTĂŢII DE MEDICINĂ DIN BUCUREŞTI

Prezentată şi susţinută la ..... Februarie 1923.

BUCUREŞTI

TIPOGRAFIA PROFESIONALA, DIM. C. IONESCU

9. — Strada Câmpineanu, — 9

1923

FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREŞTI

No. 1895

RADIUMPUNCTURA

IN

Epiteliomul Spino-celular al feţei

TEZA

PENTRU

DOCTORAT IN MEDICINA ŞI CHIRURGIE

DE

N. H. VASILIU

ABSOLVENT AL FACULTĂŢII DE MEDICINĂ DIN BUCUREŞTI

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

INSTITUTUL MEDICO FARMACEUTIC
BUCUREŞTI
BIBLIOTECA CENTRALA
Invent. Nr. 12.949

BUCUREŞTI
TIPOGRAFIA PROFESIONALA, DIM. C. IONESCU
9. — Strada Câmpineanu, — 9
1923

Decan: D-nul Prof. Dr. Ionescu Thoma

Profesori titulari:

Clinica II-a chirurgicală	D-l Dr.	*Angelescu C.*
Chimia medicală	„ „	*Athanasescu N.*
Clinica chirurgicală infantilă și ortopedie	„ „	*Bălăcescu I.*
Anatomia patologică	„ „	*Babeș V.*
Bacteriologia și patologia experimentală	„ „	
Medicina experimentală	„ „	*Cantacuzino I.*
Clinica Ginecologică	„ „	*Daniel C.*
Clinica a II-a medicală	„ „	*Danielopol D.*
Anatomia topografică II	„ „	*Gerota D.*
Farmacia chimică și galenică	„ „	*Georgescu M.*
Clinica și teoria obstetricală	„ „	*Gheorghiu N.*
Anatomia topografică I	„ „	*Ionescu Th.*
Clinica I chirurgicală		
Clinica III-a medicală	„ „	*Ionescu D.*
Clinica III-a chirurgicală	„ „	*Juvara E.*
Clinica boalelor căilor urinare	„ „	*Jianu A.*
Farmacologia și materia medicală	„ „	*Lalu S.*
Clinica boalelor oto-rino-laringologice	„ „	*Meţianu N.*
Clinica boalelor nervoase	„ „	*Marinescu Gh.*
Chimia analitică	„ „	*Minovici Șt.*
Clinica infantilă	„ „	*Manicatide M.*
Igiena și poliția sanitară	„ „	*Mezincescu D.*
Medicina legală	„ „	*Minovici M.*
Oftalmologia și clinica oftalmologică	„ „	*Manolescu D.*
Clinica I-a medicală	„ „	*Nanu-Muscel I.*
Clinica dermatologică și sifiligrafică	„ „	*Nicolau St.*
Clinica mentala	„ „	*Obregia Al.*
Fiziologia umană	„ „	*Paulescu N.*
Patologia generală	„ „	*Proca Gh.*
Anatomia descriptivă și embriologia	„ „	*Rainer F.*
Zoologia medicală	„ „	*Sihleanu St.*
Botanica medicală	„ „	*Solacolu T.*
Patologia medicală	„ „	*Thomescu I. Th.*
Terapeutica experimentală	„ „	*Theohari A.*
Analiza alimentelor și băuturilor	„ „	*Vintilescu I.*

PROFESORI AGREGAȚI:

Istologia normală și istogeneza	D-l Dr.	*Besnea St.*
Medicină operatoare	„ „	*Constantinescu C.*

JURIUL DE PROMOȚIUNE

Președinte: **D-l Prof. Dr. E. JUVARA**

Membrii { **D-l Prof. Dr. Bălăcescu I.**
„ Conf. „ G. Severeanu

Suplinitor: **„ Doc. „ Băltăceanu**

Facultatea consideră opiniunile expuse în această lucrare ca proprii ale autorului și nu are a exprima, nici aprobare nici dezaprobare.

PREFAȚA

După opt ani de studii la Facultatea de medicină din București, încheiu cu lucrarea de față, o parte din școlaritatea mea.

Cu această ocaziune, gândul meu se îndreaptă către D-nii Profesori, cari prin munca lor au contribuit la educația mea științifică.

D-lui Profesor Dr. Juvara, maestrul culturei noastre chirurgicale, îi datorez un nețărmurit respect și admirațiune. Pentru bunăvoința ce a avut de a presidà lucrarea de față, îi aduc mulțumirile mele.

D-lui Prof. Bălăcescu un profund devotament pentru solidele cunoștințe de Ortopedie și clinică chirurgicală căpătate.

Deosebită recunoștință datoresc D-lui conferențiar Dr. G. Severeanu, în al cărui serviciu de spital și Institut de radium primul în țara românească, sub direcțiv căruia am închegat lucrarea de față.

Pentru sacrificiul admirabil pe care îl face zilnic alinând durerile miilor de suferinzi, ce se îndreaptă către sursa cea mai eficace de vindecare a cancerului Rodiumterapia.

O adâncă admirațiune păstrez D-lui Profesor Dr. Marinescu, pentru bunăvoința și căldura cu care m'a

întâmpinat tot timpul cât am lucrat pentru clinica neurologică.

Respect și devotament D-lui Inspector general de divizie Dr. Antoniu, care a armonizat și înălțat corpul medical militar.

Recunoștință D-lui Col. Dr. V. Popovici S-Directorul I. M. M., pentru îndemnurile sănătoase ce am primit ca intern al Institutului I. M. M. și al Spitalului «Regina Elisabeta».

Veneratie și respectuoase mulțumiri D-lui Profesor Dr. Riegler, dela Spitalul Sf. Spiridon Iași, pentru interesul deosebit ce mi-a arătat tot timpul cât am lucrat în clinica terapeutică, ajutându-mă moral și material.

D-l Doc. Dr. Băltăceanu îmi va servì ca model de muncă și stăruință în viață.

D-lui Col. Dr. Ciurea, Șeful serviciului Radiologic din Spitalul militar, îi voiu păstrà o neștearsă amintire pentru deosebitul interes ce mi-a arătat timp de 2 ani cât am fost internul serviciului.

Nu pot uità pe distinsul coleg Aronovici, care tot timpul cât am lucrat în laboratorul Institutului, mi-a arătat foarte multă bunăvoință. Îl asigur de întreaga mea prietenie.

In veci neuitată îmi va fi memoria colegilor D-rzi Hărăbor și Ștefan St, cu cari am plecat în războiu la aceeași unitate, și cari astăzi odihnesc departe de ai lor, într'un țintirim sărac aproape de vechea granită a Moldovei.

INTRODUCERE

Printre mijloacele de combatere ale neoplasiilor localizate, Radio și Radium-terapia, își cere un câmp de activitate din ce în ce mai mare, căutând a-l înlocuì sau a-l complectà tratamentul chirurgical ce reprezentà înainte singurul mijloc de tratament al cancerului.

Această utilizare din ce în ce, mai întinsă a Radio și Radium-terapiei în cancer, ține în desăvârșirea și perfecționarea metodelor de aplicațiune și a instalațiunilor radiogene, care în ultimul timp au ajuns la acest grad, încât poate să distrugă toate elementele neoformative în câteva ore de aplicațiune. Din numeroasele studii și din cercetarea amănunțită a cazurilor tratate, fie prin tratamentul chirurgical, fie Radio sau Radium-terapie ajungem la convingerea că, de o vindecare definitivă a neoplasiilor nu poate fi vorba atât timp cât nu cunoaștem nici natura nici cauza producerei neoplasmului. Numai odată ce știința va puteà preciza Etiologia cancerului, numai atunci se vor puteà pune bazele științifice asupra metodei sigure, grație căreia se va puteà spera la o vindecare, definitivă a acestei teribile maladii a cărei activitate s'a mărit mult după războiul mondial.

Nu este însă mai puțin adevărat că atunci când procesul neoplasic este în primul său stadiu de desvoltare, când este localizat într'o anume regiune și când celulele neoplasice nu au invadat endoteliul vaselor, grație metodelor terapeutice energice cum este Radio-punctura, putem sperà la o vindecare complectă. Din acest punct de vedere statistica cazurilor vindecate este prea numeroasă ca să ne mai îndoim de efectul terapeutic.

Etiologia cancerului.

Pentru a se puteà vedeà lipsa certitudinei ce avem asupra Etiologiei cancerului, vom trece în revistă teoriile ce sau emis cu privire la cauza producerii neoplasmului. Aceste teorii se pot clasà în două: 1) *Teoria infecțiunei* pe care o susțin bacteriologii în special și 2) *Teoria degenerescenței* celulei normale de care sunt partizani Anatomopatologiștii.

Partizanii teoriei infecțioase cari cred că neoplasmul ar fi determinat de protozoare, microbi, etc. își bazează teoria pe faptele următoare:

1. S'au observat, orașe, străzi și case în specia în zonele umede și băltoase în cari neoplasmul ar fi mult mai numeros. In această privință observațiile d-lui Dr. Severeanu arată fregvența excesivă a cancerului în zonele din jurul Dunării, în special județul Brăila, Covurlui și sudul Basarabiei. In București există centre cancerigene bine delimitate. Așa într'o casă cu apartamente din strada Știrbei-Vodă în decursul a 4 ani s'a observat 4 cazuri de cancere: două uterine, stomacului și rectului în familii deosebite.

2. Familii canceroase. Din acest punct de vedere cazurile sunt foarte numeroase, 80% din nu-

mărul bolnavilor își au în antecedente un caz de neoplasm.

3. Cazuri de contagiune între soți, contagiunea infirmierilor ce au îngrijit de canceroși.

4. Regiunile cele mai expuse infecțiunei dau contingentul cel mai mare: Stomacul cel mai fregvent, după care vine uterul, iar sânul în al treilea rând.

5. Inocularea animalelor de cultură în special al șoarecelui alb cu cancer.

6. Se poate conferi imunnitatea animalelor, astfel șoaricele la cari s'a inoculat cancerul și la care tumoarea se resoarbe după ce se desvoltase până la un anumit grad, devine în urmă, refractar la o nouă inoculare.

7. S'a observat cazuri de cancere spontane la animalele închise în cuștile ce servise înainte la animalele cancerizate.

Toate aceste observațiuni cari vin în sprijinul teoriei infecțioase pot fi cu aceeaș tărie răsturnate de partizanii teoriei degenerărei celulelor.

Ceeace cunoaștem astăzi în mod precis este existența *celulei canceroase* cari reprezintă punctul de plecare al tumorei.

Această celulă canceroasă a cărei transformare din celulă normală, s'ar puteà explicà printr'o *agamogenezâ,* adică un fel de buturaj, cari prin iritațiunea ce să formează, înlesnește creșterea excesivă în dauna celulelor organice a căror viață și desvoltare este stabilită prin legi biologice bine determinate. Această celulă canceroasă este multiformă, multidiastazică, excesiv de refractară și anarhică.

Din cercetările făcute asupra chimismului celulei canceroase s'a putut constata că în primul stadiu de formațiune, ea are o predilecțiune pentru mediu acid.

Exemplu: Cancerul stomacului ce să desvoltă pe un ulcer ce caracterizează mediul hiperacid. Tot din această cauză cancerul este rar la erbivore, devenind din contra fregvent la indivizii ce se hrănesc cu carne.

Țăsutul canceros conține multe proteine nucleate, fosfor și fer. In grăsimea mezenterică a cancerosului, cantitatea de colesterină ar fi de 65% superioară celei a omului sănătos. Sângele este anemiat, sărac în globule roșii și bogat în limfocite mononucleare și polinucleare ajungând până la 40% mai mult ca normal. El prezintă o intoxicație acidă și o micșorare a alcalinității (O. Laurent). Saliva în general acidă. Urina își mărește sărurile în sulfați și fosfații și își micșorează ureea și clorurii.

Profesorul A. Robin semnalează îmbogățirea țesutului canceros în azot.

O concluziune ce putem trage din studiul amănunțit al desvoltării celulei conceroase este aceia că regiunile și țesuturile ce sunt atinse de o alterațiune locală prelungită, dă acestora un caracter de reactivitate favorabilă desvoltării neoplasmului: Leucoplasia bucală, ulcerațiile limbei, la nivelul unui dinte cariat, ulcerul stomacului, ulcerațiile colului uterin, iritațiile vesicale, dislocărei de calculi, iritațiile pielei datorite dermatozelor, lupusului, radioder mite cronice, toate aceste iritațiuni pot fi considerate ca favorizând desvoltarea neoplasmului pe regiunile iritate prealabil.

Din acest punct de vedere *O. Laurent* studiind transformările ce le încearcă o celulă iritată până la degenerarea ei neoplasică, consideră trei faze: o fază sau *stadiu cancerotrop* care trece după un timp de iritație prelungită în a 2-lea stadiu de *stare cancerigenă* spre o linie, spre a luà în sfîrșit *caracterul canceros*.

Clasificarea cancerului.

Clasificarea ce să adoptă este aceia bazată pe existența în organsim a două țesături deosebite în forma și desvoltarea lor celulară. Epitelial și conjunctiv.

Țesutul epitelial a cărui transformare neoplasică produce Epiteliome și cancerul propriu zis, cuprinde întregul înveliș cutanat și învelișul organic intern : conductele glandelor, mucoasa tubului digestiv, aparatul respirator, urogenital.

Țesutul conjunctiv a cărui transformare neoplasică produce sarcomul, cuprinde: grăsimea, țesutul osos, cartilagele, muschii, vase, artere, etc.

Clasificaţia Epiteliomului după caracterul celulelor.

Numim Epiteliom o tumoare malignă a țesutului epitelial. După natura lor distingem:

1) Epiteliomele învelișului malpighian (piele și mucoasă malpighiană de care ne vom ocupà îndeosebì;

2) Epiteliomele acoperișului cilindrocubic sau glandular, stomac, intestin, uter;

3) Epiteliomele parenchimelor: rinichi, ficat, splină, etc.

* * *

Epiteliomele pielei să divid în două mari varietăți (Darier):

Epiteliomul *malpighian spinocelular* sau lobulat, caracterizat prin evoluția complectă a celulei malpighiene dela stadiul de celulă bazală până la stadiul de celulă cornoasă. Grupele neoplasice formând lobuli mai ales constituiți din celule malpighiene prevăzute cu punți intercelulare.

Epiteliomul malpighien *Basocelulor* sau tubulat, caracterizat prin lipsa de evoluție o celulei malpighiene neoplasice cari se divide indefinit fără a ajunge la maturațiune, conservându-și astfel tipul de celulă bazală. Grămezile neoplasice formând despărțituri sau tubi compuși din celule alungite fără filamente de unire.

Această formă, fregventă în cancerul mucoaselor malpighiene este rară în cancerile pielei.

Intre aceste două tipuri principale, există forme intermediare în care evoluția complectă a celulei malpighiene (Keratoză monocelulară) nu interesează decât câteva elemente; celulele vecine în majoritate rămânând indiferente

In ceeace privește localizările epiteliomului feței, se consideră astăzi că marea majoritate a cazurilor reprezintă pe toată jumătatea superioară a feței inclusiv buza superioară cu localizării de Epiteliom basocelular și numai jumătatea inferioară coprinzând în special buza inferioară, reprezintă sediul obijnuit al localizării Epiteliomului spinocelular.

In studiul, de față observând cazuri de Epiteliom spinocelular cu evoluție foarte malignă localizat în jumătatea superioară a feței, caz care a făcut pe D-l Dr. G. Severeanu să aplice Radio-punctură în primul său stadiu de desvoltare, am crezut de a dà o deosebită atențiune studiului acestui caz care reprezintă atât din punct de vedere anatomo-palologic o importanță științifică, cât și din punctul de vedere terapeutic care numai timpul va puteà să confirme eficacitatea definitivă a acestei metode terapeutice.

Tratamentul Epiteliomelor.

Din punct de vedere al tratamentului epiteliomelor feței trebuie să distingem:

1) Tratament medical;
2) Tratament chirurgical;
3) Tratament Radio și Radiumterapic.

Dacă pentru epiteliomele bazocelulare, benigne primele două metode dau succese imediate pentru Epiteliomul spinocelular trebuie să alegem o metodă radicală care să ne deà posibilitatea de a distruge toate celulele neoplasice atât cele localizate în tumoare cât și cele erante învecinate cari prin prezența lor reprezintă în marea majoritate a cazurilor punctul de plecare al recidivelor. Incă din 1899 când Radioterapia grație acțiunei pe care Razele X o exercită asupra celulelor organismului a luat în terapeutica modernă o desvoltare mare, s'au aplicat Razele X în tratamentul epiteliomelor feței cu foarte bune rezultate

In adevăr este astăzi cunoscută legea biologică pe care ne bazăm în aplicarea razelor X pentru distrugerea celulelor cănceroase.

Acțiunea biologică a Radiațiunelor, asupra țesuturilor normale și pathologice.

Primul medic ce a întrebuințat razele X în tratamentul tumorilor maligne a fost Magnus Möller în 1899. A tratat primul caz de epitelioma pielei cu raze X, după aceia a urmat Stenbeck (Stockolm) Sequeira (Londra) Williams (Boston).

In primul moment dacă supunem la razele X. un bolnav atins de neoplasm, constatăm un fapt ce reese în mod evident și anume: celulele neoplasice sunt mult mai sensibile la acțiunea razelor X ca celulele sănătoase, învecinate.

Sensibilitatea specială a celulelor neoplasice fața de razele X își au explicația în însăși constituția lor histologică și chimică. Celula neoplasică carac-

terizându-se prin o multiplicare excesivă, cu formațiuni de Kariockinezã atipice cari la rândul lor produc transformări continui de cromatină celulară. Or, cu cât procesul de proliferare celulară va fi mai activ, cu atâta cromatina nucleară va fi în o continuă segmentare și cu atât efectul distrugător al razelor X va fi mai mare. Puterea de distrugere a razelor X depinde și de felul celulelor în care s'au localizat neaplasmul. După cum în stare normală fiecare gen de țesut organic prezintă o sensibilitate deosebită față de razele X, tot asemenea și în localizările neoplasice vom observà o mare diferență în puterea de distrugere a razelor X față de felul celulelor ce a produs tumoarea. In altfel se va comportà la acțiunea radioterapie, o leziune neoplasică localizată în un țesut limfatic sau epitelial și în alt fel se va comporta fața de o localizare cerebrală, sau hepatică etc.

Pentru sintetisarea studiului nostru va trebuì a descrie în mod comparativ: modul de acțiune al razelor X față de diferitele tumori neoplasice ce știm că în clinică iau numiri deosebite după constituția lor anatomopatologică.

Din punct de vedere clinic neoplasmul pielei: Epiteliomul poate fi primar sau secundar după cum apare pe suprafața pielei neatinsă de nici o leziune, sau se poate grefà pe o veche leziune, lupus, sifilis, ulcerație, naevus.

Neoplasmele pielei pot luà trei forme principale:

1) Forma de tumoră a cărui volum e cu atât mai mare, cu cât înmulțirea celulelor neoplasice întrec mai mult acțiunea de distrugere a celulelor sănătoase.

2) Forma ulcerativă (ulcus rodens) mai mult sau mai puțin întins în suprafață și în profunzime.

3) Forma de tumore ulcerativă.

Razele X aplicate în doze suficiente în aceste trei forme vor produce în primul rând distrugerea tumorei după care va urmà cicatricea leziunei. Agentul radiant atinge mai întâi celulele periferice ale leziunei, celulele ce își pierd conturul, nucleul s'a divide dispărând astfel cu încetul. Dela periferie acolo unde multiplicarea celulară e mai vie, acțiunea distrugătoare a razelor trece la centrul leziunei făcând ca încetul cu încetul celulele neoplasice să dispară prin un proces citologic urmat de absorbția substanței celulare degenerate. Dispariția celulelor neoplazice e înlocuită printr'o hiperplasie de țăsut conjunctiv sănătos după care se formează o cicatrice ușor colorată cu epidermul uscat-și puțin aderent de straturile profunde. Avantajele radioterapiei față de celelalte metode terapeutice sunt destul de mari spre a ne face să alegem această metodă. Pentru a obține rezultate durabile în radioterapia Epiteliomului grav al feței, este necesar a se aplică doze masive (No 4) din Cromoradiometrul lui Bordier, după însăși metoda preconizată de Prof. Bordier din Lyon.

Metoda consistă din a iradia într'o singură ședință leziunea cu o zonă de țesut învecinat de circa 5—10 mm., acoperînd pielea sănătoasă prin plăci de protecție suficiente a nu produce radiodermite.

Tubul se ține în funcțiune până ce pastila de platinocianur de bariu își schimbă culoarea ei normală, într'un galben brun equivalent cu No. 4 din Cromoradiometrul lui Benoist. O lună după aplicațiune, epiteliomul distrus de raze, se cicatrizează și rezultatele îndepărtate sunt în strânsă legătură cu natura anatomopatologică a leziunei care în cazurile maligne produc recidive.

Radium-terapie în Epiteliom

Desavantajele pe care le presintă razele X în raport cu radiațiile emise de Radium a făcut ca să se întocmească în tratamentul Epiteliomului malign Radioterapia prin *Radium*-terapie. In adevăr dacă vom face o comparație între caracterele fizice ale razelor X emise de un tub Croocks sau Coldige cu razele emise de Radiu, vom puteà să ne dăm seama de avantajele ce le avem aplicând a doua metodă în terapeutică.

Intradevăr știm că tubul radiogen dă radiațiuni de lungimi de undă deosebite care vor avea efecte biologice multiple și variate: unele iritative (raze moi) altele distructive (raze dure). Pe de altă parte dozarea razelor X în țesături este foarte grea și nu se poate efectuà decât cu aproximație de 25 — 70 %, deci niciodată nu vom puteà aveà în mod precis doza terapeutică grație căreia să putem obține distrugerea complectă a elementelor neoplasice lăsând pe cele normale neatinse.

Toate aceste desavantagii dispar înțelegând Radiumterapia care rămâne metoda de ales în cazurile de Epiteliom localizat când avem posibilitatea de a circonscrie toate celulele atinse.

Despre metodele de aplicare ale Radiului

Din punct de vedere al metodelor de ales în aplicarea Radiului avem:

1) *Metoda sărurilor Radioactive* (Bromurul de Radiu) încapsulat în *tuburile lui Dominici* formate dintr'un înveliș de aur, argint sau platină hermetic închise și a căror pereți au o grosime de 0,5 mm. — 2 mm. Interiorul tubului gol conține sarea de Radiu (Bromurul de Radiu $Ra\,Br_2 + 2\,H_2\,O$).

Dimensiunile tuburilor depind de cantitatea Radiului ce ele conțin.

2) *Metoda sărurilor solide* încapsulate în ace pe care a utilizat-o printre cei dintâi D-l Doctor Severeanu care în 1920, Septembrie, face în Laboratorul lui Damme din Giff (Franța) cele dintâi ace de platină în care D-sa a încorporat Bromurul de Radium în cantitate de 5 —10 miligr. radium element.

Aceste ace în lungime de 20 mm. lungime și 2 mm. grosime din care ambele extremități, vârful și baza ce prezintă urechia de fixat ambele în lungime de de 5 mm. sunt formate din platină, pe când centrul în lungime de 10 mm. prezintă sarea de Radiu în doze de 5—10 miligrame Radiu element, pereții de platină având o grosime de 0,5 mm. astfel că spațiul gol în care stă Radium are o lungime de 10 mm. pe un diametru de 0,5 mm.

3) *Metoda Emanațiunilor solide* încorporate în tuburi de sticlă filiforme (*Curie, Regaud*) consistă în a utiliza emanațiuni de Radium solidificat la o temperatură de circa — 200°. Aceste emanațiuni astfel solidificate sunt fixate în tuburi filiforme de sticlă în lungime de 10 — 15 mm. care tuburi la rândul lor se fixează fie în ace de platină când voim a aplică în mod temporal emanațiuni metoda lui Regaud, fie a împlanta tuburile de sticlă în țesuturi și a le lăsà definitiv după metoda lui *Janeway*.

Pentru a ne da seama de avantajele celor două din urmă metode ce constitue Radium-punctura vom descrie după *Siredey* și *Gagey* avantajele și inconvenientele utilizărei tuburilor cu săruri de Radium și acelor cu emanațiuni condensate.

Cele două forme posibile de aplicațiuni locale a corpurilor radioactive, sarea de radiu și tubul de emanațiune condensată dau aceleaș raze γ cu sin-

gura deosebire că, pe când sarea de Radium produce o cantitate indentică de raze γ, emanațiunea dă radiațiuni în equilibru radioactiv în raport cu scara de distrugere a sa.

Avantajele și desavantajele fiecărei forme în parte.

1. Emanațiunea nu are decât o valoare mică față de cantitatea de Radium-element-mamă cari rămâne închis în laborator la adăpostul riscurilor și a oricărui accident. Tubul de Radium, din contra, are o valoare considerabilă (actualmente un miligram de Bromură de Radium e peste 25000 de lei) deci riscuri foarte mari.

Emanațiunea are avantajul unei foarte mari ușurințe de manipulare căci o putem pune în aparate de forme și mărimi deosebite după fie care caz în parte apoi, dela o aplicațiune la alta noi putem modifica conținutul, dimensiunile, forma, numărul tuburilor. Putem prepara tuburi cu emanațiile în doze slabe sau puternice după cum avem trebuință, și în limitele maxime permise de cantitatea de Radium-mamă de care dispunem. Emanațiunile au încă avantajul că pot fi închise într'un aparat de un volum mic, fiind posibile de a condesa într'un tub capilar, minuscul, o doză enormă de substanță radioactivă.

Acestea sunt evident avantaje serioase. Ele nu sunt totuș în sfera de discuțiune.

2. Cu o sare de Radium nu este posibil de a modifica aparatele odată stabilite; acest inconvenient totuș, poate fi în parte compensat prin o repartițiune judicioasă a Radiului. Se fabrică actualmente tuburi și ace foarte fine cari pot fi după trebuință

acolate în acelaș loc, dând rezultatele cele mai frumoase.

3. Dacă este adevărat că cu aceste mici tuburi, conținând o cantitate relativ slabă de Radium, nu vom putea nici odată realiza un aparat de mare putere radioactivă, desavantaj care în realitate nu e grav, deoarece niciodată aproape nu avem necesitatea de a concentra în un singur punct o mare intensitate.

4. In fine asupra tubului de emanațiune, tubul de Radium are un avantaj considerabil, acela că debitul său e constant, așa că dacă dă în o oră un millicurie, în 24 de ore va da 24 de millicurie. Constanta sa orară va fi de un millicurie.

Valoarea radioactivă cu tubul de emanațiune de o valoare inițială acciași ce va da în primul ceas un milicurie, în al 2-lea ceas va da mai puțin, după 24 ore nu va mai fi un milicurie ci numai 0.8 în cifre aproximative; la sfârșitul celor 48 ore 0,6 și astfef va urma; or nu este tot una, desigur; efectul terapeutic obținut cu unul sau celalt aparat, faptul epuizărei efectului radioactiv duce la inconveniente serioase.

5. In timpul transportului la distanță emanațiunile pierd considerabil din puterea lor radioactivă. In consecință trebue a comanda o cantitate sensibil mai mare, mai puternică decât aceia de care vom avea trebuință.

In sfârșit ajungem la concluziunea că pentru un medic specialist întrebuințarea tuburilor de radium e mai simplu și mai practică. Emanațiunea ne pare a fi rezervată practicienilor ce fac numai excepțional aplicațiuni. Pentru serviciile speciale de spital unde supravegherea e mai dificilă, riscul perderei poate duce la preferința întrebuințărei emanațiunilor.

Sterilizarea tuburilor și acelor de Radium se face

prin toate procedeele ordinare: ferbere, autoclav, etc. Radium nu încearcă nici o stricăciune.

Metoda tuburilor goale a lui Janeway, consistă din a întrebuința, tuburi de emanațiune introducându-le prin ajutorul unui trocar în intimitatea țesuturilor bolnave și lăsând aceste tuburi de emanațiune „ademeure" în aceste tuburi cu o radioactivitate pasageră.

Razele α sunt oprite prin grosimea sticlei, pe când razele β și γ sunt utelizate în totalitate, aceste tuburi au mare putere de iradiațiune dar din cauza razelor β ele au o causticitate redutabilă.

Cel mai serios desavantaj al aplicațiunilor emanațiunilor este acela că ele nu se pot aplica decât în apropierea centrului de fabricațiune și dacă știm că pentru fabricarea tuburilor de emanațiune concentrate este nevoe de a avea cel puțin o dosă mamă de 500 miligrame, Radium-element, rezultă că numai un centru mare cum este Institutul Curie ce posedă 2 gr. de Radium- element poate produce cantitatea necesară. Din acest punct de vedere fiind în țară la noi imposibilă aplicațiunea emanațiunilor condensate după metoda lui Regaud am utilizat acele de platină ce conțin fiecare câte 5—10 miligrame Radium — element. Avantajul cel mare ce-l avem prin utilizarea sărurilor solide de Radium este acela al dozării prin Radium-ore și ca atare precizarea dozei terapeutice necesare obținerei rezultatului dorit. Pe când prin utilizarea emanațiilor de Radim, dozarea se face după procedeul lui Regaud în millicurie distruși, dozare ce necesită cunoașterea exactă a dozei de emanațiune rămase în momentul aplicațiunei și a celei rămase după aplicare.

Datele generale ale aplicaţiunilor de Radium.

Datele fundamentale cari caracterizează o aplicaţiune de Radium sunt:

1) Doza ce este cantitatea de substanţă întrebuinţată multiplicată prin timpul de aplicaţiune.

2) Calitatea razelor, ce sunt în funcţiune de filtraţia întrebuinţată.

3) Distanţa de aplicaţiune la leziune.

Dozele. Supozând că noi vrem să facem o aplicaţiune de 1000 miligrame-ore, atunci dacă întrebuinţăm un tub de 1000 miligrame, îl vom lăsà timp de o oră; dacă întrebuinţăm un tub de 100 miligrame îl lăsăm timp de 10 ore, dacă avem un tub de 10 miligrame îl vom lăsà timp de 100 ore

Efectul terapeutic produs va fi acelaş? Desigur că nu; totuş după datele actuale chestiunea e încă netranşată şi rămâne încă în studiu. Putem să ne gândim că Radium-punctura va face un foarte mare progres, atunci când se va ajunge a determinà timpul precis al unei aplicaţiuni, în fiecare caz în parte, căci pot fi tumori cari trebue a fi tratate prin doze masive într'un timp foarte scurt, altele prin iradiaţiuni de intensitate slabă dar de durată foarte lungă, ştiut fiind că determinarea exactă a dozei de radiaţiune joacă în Radio şi Radium-terapie rolul predominant.

Selecţia cantitativă a razelor. Filtraţia

Toată Radioterapia e bazată pe diferenţa de radiosensibilitate pe care ţesuturile sănătoase le au faţă de ţesuturile neoplasice: dealtă parte alegerea razelor trebuie a fi determinată de natura leziunei tratată şi prin grija de a respectà integritatea ţesuturilor sănătoase. Urmând după caz, vom utilizà în cel

mai mare grad posibil razele, sau mai bine vom face o selecție prin filtre mai mult sau mai puțin dense. Se știe că fascicolul de radiațiuni ce pleacă dintr'un aparat radifer este complet fiind format numai din raze secundare produse de razele β și γ, în momentul în care ele isbesc un corp dur, cari radiațiuni secundare se deosebesc de cele primare prin absorbțiunea ușoară a țesuturilor și deci printr'un efect biologic mult mai activ. In momentul aplicațiunei, sarea de Radiu fiind incapsulată în sticlă sau metal toate razele α vor fi oprite. Deasemenea celelalte filtre de argint, aur sau platină vor opri și razele β, afară de cazurile în care utilizăm după procedeul lui Janeway tuburile de sticlă cu emanațiuni condensate, în care caz vom acționà asupra țesuturilor în care este fixat tubul de sticlă, totalitatea razelor β și γ. Acest procedeu este brutal și nu poate fi întrebuințat decât în țesături neoplasice având o grosime suficientă pentru a absorbi razele noi astfel ca acțiunea distructivă să nu atingă țesuturile sănătoase.

Pentru a aveà o acțiune electivă pentru țesuturile neoplasice fără a lezà țesutul sănătos interpus, trebue fără îndoială a filtrà razele interpunând între corpul radioactiv și regiunea de tratat, ecrane de substanțe diferite. Absorbția razelor β și γ este proporțională la densitatea materiei absorbante. Astfel că fracțiunea de raze absorbite pe milimetru de plumb a cărui densitate este 11.36 va fi sensibil aceeaș ca cea absorbită de 0.5 mm de platină a cărui densitate e de aproape dublă celei a plumbului 21,5.

Iată densitatea principalelor corpuri întrebuințate ca filtre :

Platină	21,5
Aurul	19,5
Argint	10,50
Plumb	11,36
Sticla aluminiu	2,52-2,11
Cauciucul	0,91
Lemnul	0,50

Dominici a numit ultrapenetrante razele capabile de a trece o lamă de plumb de 0,5 la 4 milimetri grosime sau alte ecrane de capacitate de absorbițiune equivalente. Raza ultra-penetrantă o compusă din o slabă parte de raze β dure și aproape în totalitate de raze γ. El nu represintă decât o slabă parte de energie de radium cam 4%.

Filtrele de metal dens sunt numite filtre primare. Razele secundare traversând metalul dens, razele γ produce o vibrabțiune nouă, zisă rază secundară, ce e compusă din raze tip β animate de viteză vecină de 50% și dotată prin urmare cu o penetrațiune mult mai slabă ca aceeia a razelor β primare a radiului ; acest fenomen este analog cu producția razelor catodice a razelor Roentgen. Producțiunea razelor secundare e proporțională razelor γ.

Aceste noțiuni asupra razelor secundare sunt importante de cunoscut pentru aplicația terapeutică a acestor raze ce se opresc în primele pături ale țesăturilor vii, determinând efecte caustice. Pentru a le suprimă ne servim de filtre primare și secundare făcute din o substanță a cărei densitate e mai slabă, aluminiu, cauciuc, aceasta e filtrația secundară.

Distanţa de aplicaţiune

Noi am examinat 2 factori ai efectelor biologice a aplicațiunilor de radium.

1. Dozele, factori cantitativi.

2. Filtrațiunea, factor calititativ, ne mai rămâne a vorbì de un al treilea factor de eficacitate, distanța de aplicație. Razele radioactive nu diferă de alte raze (lumină, sunet) fiind supuse acelorași legi (pătratul distanței). Intensitatea razelor diminuă ca inversul patratului distanței

Filtrația permite de a remedia în o măsură inconvenientul absorbției razelor de către țesuturi. Așa întrebuințarea razelor penetrante tinde a egalizà doza absorbită de diferite pături de țesuturi diminuând depărtarea între doza absorbită de elementele situate aproape de aparat și acele cari sunt îndepărtate. Dealtfel, pentru a aveà o iradiație aproape homogenă și reducerea quantitativă de raze absorbite de țesutul superficial în raport cu cantitatea absorbită la o mare profunziune, trebue îndepărtat la o oarecare distanță focarul radioactiv.

Acest fapt e bine cunoscut în radioterapie și îndepărtarea de ampulă permite întrebuințarea fascicolelor homogene și penetrante.

Când ne găsim în fața unei tumori de oarecari grosime, ne va trebuì : 1) să mărim filtrația primară, 2) să îndepărtăm focarele păturilor superficiale.

3. Creșterea dozelor, pentru combaterea efectului legei păstratului distanțelor.

4. Multiplicarea focarelor în vederea legei de observație.

Radium-cultura

Considerațiile precedente ne explică, cum pentru a evita aceste dificultăți, s'a introdus în intimitatea tumorei, aparatele radioactive. Regaud a descris

sub numele de Radium-punctură, un procedeu care consistă în a implântà în tumoare, ace încărcate cu emanațiuni sau ace de Radium.

Mica dimensiune a acelor permite întrebuințarea în un mare număr de focare.

Prin îmmulțirea lor putem realiza o iradiație mai uniformă a tumorei scăpând astfel de inconvenientele legei pătratului distanței.

Despre metoda operatorie a Radium-puncturei.

Principiul după care ne conducem la aplicarea radium-puncturei este de a circonscrie lesiunea neoplasică cu o zonă de țesut macroscopicește sănătos, sterilizând astfel toate țesuturile învecinate neoplasme în care se mai găsesc celule erante, care nefiind distruse vor reprezentà punctul de plecare al recidivei. In acelaș timp grație acțiunei biologice însemnate pe care razele γ ce le au asupra endoteliului vascular, atât cel de neoformativ cât și cel normal, distrugându-l și formând în primul period de iritațiune radium-terapice, trombusuri, vom oprì toate căile de nutriție și ca atare tumora nu se va mai puteà desvoltà. In fine grație electivității pe care celulele neoplasice le au față de radium, vom obține distrugerea tumorei. Toate aceste acțiuni cari în Radiumterapie unică, va aveà o zonă activă fie în vecinătatea aplicărei tubului, zonă care va duce la necrosa tuturor celulelor organice; prin Radio-punctură, divizând doza activă în zone diferite, vom aveà numai o acțiune de sterilisare față de elementul neoplasic, lăsând elementele normale aproape neatinse.

Bazate pe acest principiu de technică va trebuì în primul rând a limità zona sănătoasă ce înconjura lesiunea. La limita ei externă de jurìmprejur

se vor înfige un număr de ace de Radium, în raport cu întinderea zonei iradiante, pe care le vom înfige în profunziunea țesuturilor în spre baza tumorei, astfel că distrugerea elementelor neoplasice să vie dinnăuntru în afară.

Prin acest procedeu vom steriliza țesuturile sănătoase, înainte ca celulele neoplasice să intre în canalele vasculare sau limfatice

Cu fire de mătase se fixează acele de Radium de pielea învecinată.

Acele se țin un număr de zile în raport cu:

1° Intinderea lesiunei.

2° Cu malignitatea celulelor.

3° Cu cantitatea de Radium-element ce conține fiecare ac în parte.

In termen mediu trebue să socotim pentru un Epiteliom spinocelular câte 1.000—2 000 Radium, ora față de fiecare centimetru cub de lesiune.

Urmările aplicațiunei.

In cele 4 - 7 zile în care acele de Radium stau în țesuturi nu se observă în primele zile decât o Radium-dermită ușoară ce reprezintă prereacțiunea Radium-terapică care consistă din tumefacția regiunei iradiate cu toate caracterele inflamațiunei. Tumora își mărește volumul. După scoaterea acelor de Radium, inflamațiunea datorită prezenței corpului străin dispare și după 8—12 zile este înlocuită cu Radium-dermită acută care i-a caracterele de gradul I. In acelaș timp tumora se micșorează, devine mai palidă, astfel că după 10 – 20 zile dispare cu totul fiind înlocuită de o ulcerațiune ce este cu atât mai profundă cu cât și rădăcina neoplasmului era mai mare.

Cicatrisarea ulcerațiunei radium-terapice se face cu f. mare dificultate din cauza lipsei de irigațiune a țesuturilor și timp de 1—4 luni fundul ulcerațiunei lardaceu format dintr'un țesut de necrosă va trebui a fi raclat și marginile avivate spre a grăbi procesul de cicatrizare.

In fine tot din cauza acțiunei energice asupra vaselor, întreaga regiune iradiată va fi mai atrofiată ca normal.

Din observația cazului care a făcut obiectul acestui studiu ne vom puteà convinge de efectul pe care Radio-punctura îl are față de neoplasmele maligne ale feței.

OBSERVAȚIUNI

D-na L. C. de 40 de ani din București se prezintă în ziua de 24 Mai la Institutul de Radium al D-lui Dr. G. Severeanu prezentând pe pometul drept o tumoră de mărimea unei cireși, fiind trimeasă de un d-n. Profesor specialist spre a fi tratată cu Radium pentru a se distruge tumora, care prin biopsie arată a fi formată din celulele spino-celulare.

Nimic de reținut din antecedentele hereditare și personale ale pacientei.

În istoricul maladiei găsim că în dimineața zilei de 15 Aprile 1922 observă pe pometul obrazului drept un mic furuncul ce a apărut fără cauză. Storcându-l a eșit puțin puroi și pacienta a badigionat regiunea cu t-ră de iod nedându-i altă importanță; lesiunea însă mărindu-se, pacienta consultă la 25 Aprilie 1922, după 10 zile de la apariție, pe D-l Prof. Dr. Nicolau care i-a prescris comprese cu liquor Burowi, recomandându-i a reveni peste 4 zile. La 4 Mai tumora se mărește, ceea-ce îndreptățește pe d-l Prof. Nicolau a-i excisa o porțiune și a face examenul anatomo-patologic, când se constată caracterul de malignitate foarte pronunțată a lesiunei cu prezența de spinocelulare foarte active în cariochineză atypică.

La 24 Mai se prezintă la Institutul Dr. G. Severeanu când îi se recomandă radiopunctură pe care pacienta acceptând, se procede în ziua de 28 Mai la operație făcută de D-l Dr. G. Severeanu împreună cu D-l Prof. Dr. Nicolau.

După antiseptisarea regiunei și anestezia locală cu novocaină se înplântă de jur împrejurul tumorei la o distanță de un c. m. mai în afară patru ace de Radium conținând în totalitate 28 miligrame Radium-element. Acele fixate de piele prin puncte de sutură cu mătase.

Se țin acele optzile ceea-ce dă un total de 1535 Radium-ore de iradiere.

După extragerea acelor se constată tumoarea roșie turtită cu fundul ridicat papilomatas; de jur împrejur există o zonă de inflamație cu tumefacție, căldură, fără durere, orificiul de eșire al acelor fiind aproape invizibile.

8 Iunie. Tumoarea mult micșorată, fundul să prezintă cu un aspect albicios lardaceu, zona de inflamație accesorie. Nu are durere și nici un alt fenomen de radium-dermită mai pronunțată.

13 Iunie. Fundul micșorat pe $^1/_2$, fundul papilomatos aproape dispărut, se detașează ușor depositul lardaceu; apare o zonă de inflamație puternică de Radiumdermită. Se aplică comprese de Burowi.

14 Iunie. Tumoarea dispărută, ulcerația sângerează ușor. Dejur împrejurul zonei de iradiere radium-dermita să mărește în intensitate.

16 Iunie. Radium-dermita a început a descrește în intensitate; coloratia roșie violocee mai palidă; sângerează ușor atât ulcerația cât și punctele de implantare al acelor de Radium.

18 Iunie. Tumoarea micșorată cu diametrul de 8 mm. Radium-dermita pe cale de resorbție. Epidermul în stratul său superficial pe toată suprafața iradiată este escoriată.

21 Iunie. Cicatrizarea merge foarte repede; radium-dermita dispărută.

30 Iunie. Cicatrizarea continuă rămânând numai leziunea incipientă. Se atinge cu Perhidrol, între timp pacienta prezintă o foliculită pe pleoapa inferioară care s'a excisat, vindecându-se imediat.

Ca exces de precauțiune se aplică la 5 Iulie pe ulcerație care este foarte mică anfractuoasă și cu fundul puțin ocupat de țesut necrosat, două ace de Radium ținându-se 24 ore; în jurul ei pielea a luat aspectul normal.

Bolnava își păstrează ulcerația datorită acțiunei radiului timp de 5 luni în care timp se raclează de câteva ori.

5 Februarie 1923 bolnava fiind revăzută se constată:

Ulcerația cicatrizată complect și înlocuită printr'o afundare minimă cu două transei de 3 mm. Pometul își păstrează culoarea și aspectul normal, fără nici o diferență de partea stângă sănătoasă. Se constată numai o atrofie a țesuturilor moi ale pometului datorită procesului cicatrizant. Nu se constată nici un caracter de recidivă; iar toată regiunea iradiată prezintă ușoare aderențe cu țesutul profund al maxilarului superior; atât ca efect terapeutic cât și ca estetică, pacienta se prezintă în condițiune f. bună.

CONCLUZIUNI

1. Radium-terapia represintă metode de preferat în epiteliomul feței.

2. După caracterul histologic al leziunei vom aplică radium extern sau în interiorul țesuturilor.

3. Inainte de a alege metoda terapeutică este indispensabil a determină prin examenul anatomopatologic caracterul histologic al leziunei.

4. Radium-punctura consistă în a circumscrie baza leziunei spinocelulare prin ace ce conțin Br. de Radium sau emanațiuni condensate în doze fracționate ce nu întrec pe ac 3 miligrame radium element.

5. Doza de distrugere este în proporție cu întinderea și malignitatea leziunei neoplasice și variază între 800—1400 radium-ore.

6. Grație radium-puncturei se distruge în primul rând celulele neoplasice atât cele localizate în leziunea principală cât și celulele erante ce se găsesc desemnate în jurul leziunei. In al 2-lea rând radium distruge endoteliul vaselor sanguine și limfatice din jurul leziunei, producând un țesut cica-

tricial, sterlizat de neoplasm și astfel incapabil de a puteà produce o recidivă.

7. Diagnosticul acestui tratament depinde de stadiul de aplicare al radium-puncturei față de întinderea leziunei, fiind partisanii teoriei : cancerul debută printr'o virulență celulară localizată și ca atare în primul său stadiu de desvoltare o distrugere a lui cu sterlizarea țesăturilor învecinate va avea toate șansele de a ferì pe individ de recidivă.

Văzută și bună de imprimat :

Președintele Tezei,
Prof. Dr. E. JUVARA

Decanul Facultății de Medicină
Prof. Dr. THOMA IONESCU

Afară de subiectul tezei, juriul are drept a interogà pe candidat orice chestiune medicală.

BIBLIOGRAFIE

Lucrări consultate :

1. *Broult.* -- Tumeurs, In Manuel d'Histologie pattologique de Camil et Renvier.
2. *Delbet Neoplasmes.* — In Traité de chirurgie chimique et opératoire.
3. *Fabre-Domerque.* — Le cancer epithelieaux.
4. *Lecéne.*—Tumeurs. In précis de pathologie chirurgicale.
5. *Letulle.* — Tumeurs. In précis d'anatomie pathologique.
6. *Quénu.* — Tumeurs.
7. *Menetrier.*—Cancer In nouveaut traité de medecine 305.
8. *Roussy et Leroux.* — Diagnostique histologique de tumeur 1921.
9. *Tomas I.* — Le cancer.
10. *Letulle*—Bull. asoc. franç, pour l'etude du cancer 1920.
11. *Borrel.* — Le problème du cancer.
12. *Le cancer.* – Rev. scient. Paris 412.
13. *Freise.* — Etude expér. sur la nature du cancer.
14. *M-me Girard-Mangin.* — Presse médicale 1906—1907 et Tése de Paris 107.
15. *Girard P.* — Journal de Phys. et Path. Jan. 919.
16. *Dugue.* — Tése de Paris 909.
17. *Darier.* — Pratique dermato. 1902—906.
18. *Terrier et Hortman.* — Revue de chirurgie.
19. *Piat.* — Tése de Paris.
20. *Devie et Galavardin.* — Revue de medecine T-2—969.
21. *Quénu.* — Revue de chirurgie.
22. *Delbet.* — Bull. d'assoc. franç. pour l'etude de cancer 1914—1916.

35.444. – Tip. „Profesională“ Dim. C. Ionescu, str. Câmpineanu, 9.

35.414. - Tip. „Profesională“ Dim. C. Ionescu, str. Câmpineanu, 9.